

Trabalho realizado com apoio
do CNPq.

MARCO A. PRADO

PAULO CARAMELLI

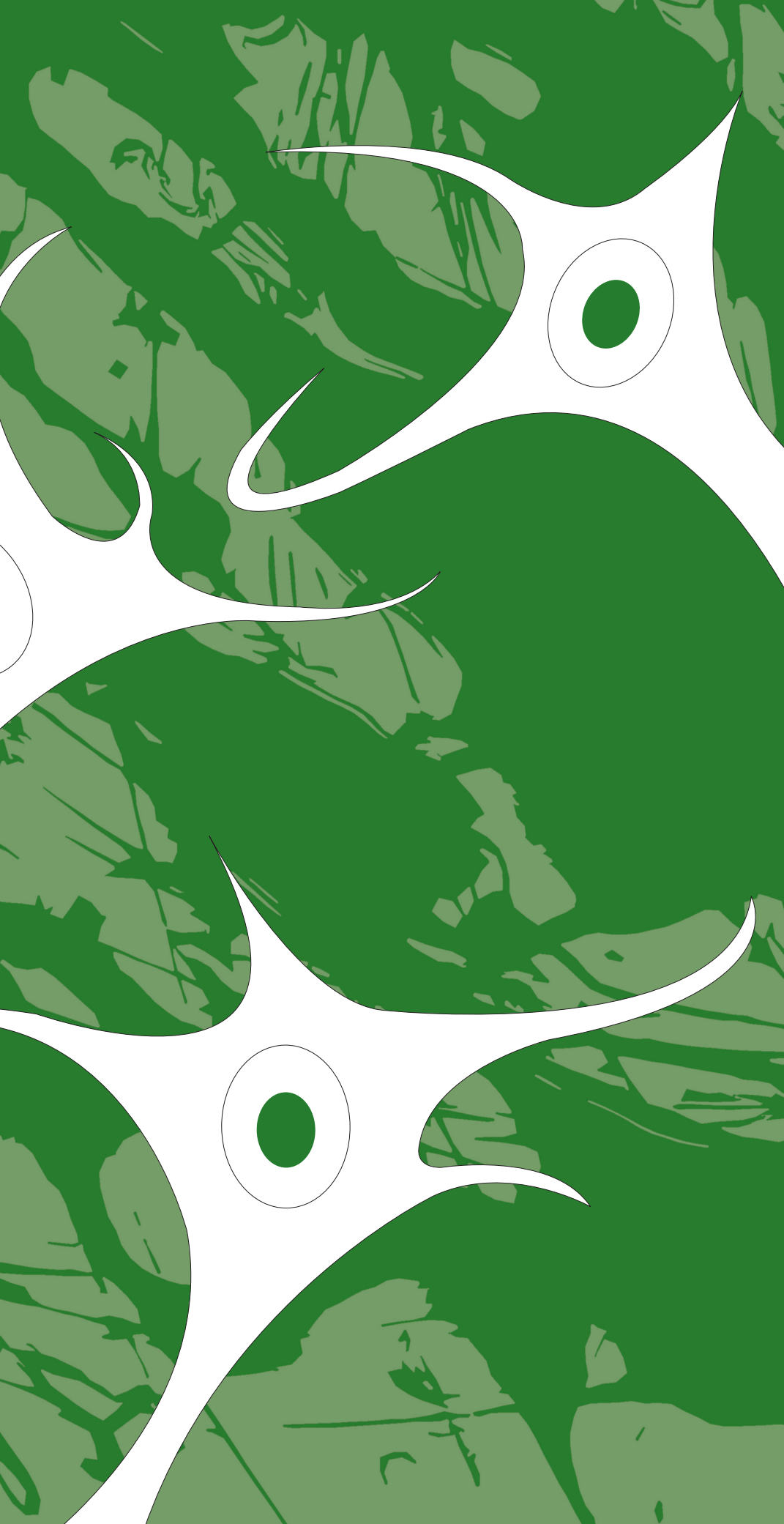
SÉRGIO T. FERREIRA

MARTÍN CAMMAROTA

IVÁN IZQUIERDO

Envelhecimento e memória: foco na doença de Alzheimer

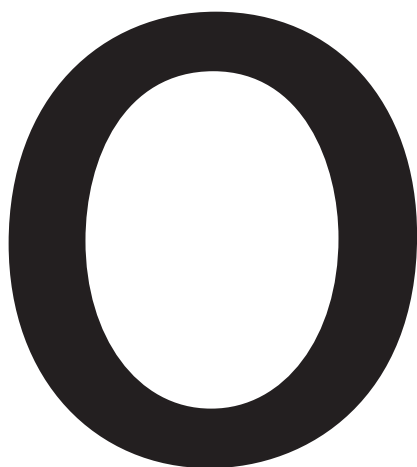




MARCO A. PRADO
e **PAULO CARAMELLI**
são professores da
Universidade Federal de
Minas Gerais.

SÉRGIO T. FERREIRA
é professor da
Universidade Federal do
Rio de Janeiro.

MARTÍN CAMMAROTA
e **IVÁN IZQUIERDO** são
professores da Pontifícia
Universidade Católica do
Rio Grande do Sul.



O aumento da expectativa de vida da população, aliado à drástica redução da taxa de fecundidade registrada nas últimas décadas, tem acarretado um incremento significativo na proporção de indivíduos idosos no Brasil (Chaimowicz, 1998). A proporção de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos passou de 6% em 1975 para 7,9% em 2000, estimando-se que chegue a 15,4% em 2025 (Izquierdo, 2002). Particularmente expressivo é o aumento do número de indivíduos na faixa etária igual ou superior a 80 anos, os chamados “idosos muito idosos” (Izquierdo, 2002; Squire & Kandel, 2000).

As pessoas não só estão vivendo mais, mas também envelhecendo de maneira mais sadia. Por exemplo, em um estudo realizado nos Estados Unidos, em que se acompanhou por 7 anos uma população de idosos, 90% das pessoas entre 65 e 74 anos afirmaram não padecer de nenhuma incapacidade, e 40% dos de mais de 85 anos foram considerados completamente funcionais (Squire & Kandel, 2000).

Na idade muito avançada aumenta a incidência de doenças neurodegenerativas, dentre as quais as que se denominam demências (*de*: partícula privativa; *mência*: do latim *mens*, mente. Literalmente, “perda da mente”). As demências recebem esse nome porque comprometem de forma significativa a memória e também outras funções cognitivas, com intensidade suficiente para produzir perda funcional, incluindo até, eventualmente, a realização de atividades da vida diária ou o reconhecimento de pessoas e lugares do entorno habitual (o próprio filho, a própria casa) (Squire & Kandel, 2000).

A mais importante das demências é a doença de Alzheimer (DA) (Chaimowicz, 1998; Herrera Jr. et al., 2002). Esta se caracteriza por uma perda intensa de capacidade cognitiva, com diminuição de memória declarativa (isto é, aquela que os

indivíduos podem “declarar” que existe e/ou reconhecem como memória) (Izquierdo, 2002) e dificuldades de comunicação, bem como sintomas psiquiátricos, como apatia, depressão e agitação/agressividade, estas últimas principalmente na fase inicial da DA. Frequentemente a DA não é detectada durante os primeiros meses de seu percurso, quando se apresentam os primeiros sintomas de dificuldades de memória. Seu diagnóstico definitivo é, ainda hoje, dependente do exame histopatológico do cérebro *post-mortem*. Em vida, o diagnóstico de DA provável é realizado por exclusão de outras formas de demências (ver a seguir) e da aplicação de testes neuropsicológicos especialmente desenhados para avaliar a capacidade cognitiva dos pacientes. Some-se à dificuldade de diagnóstico precoce da doença o fato de que ainda não existem tratamentos efetivos capazes de curar ou impedir o curso da DA, nem tampouco métodos preventivos demonstradamente eficazes.

Um dos grandes desafios que a sociedade brasileira enfrentará nas próximas décadas, portanto, será como envelhecer evitando o aparecimento de doenças dessa natureza.

Muitos outros quadros patológicos comprometem também a cognição, mas as síndromes resultantes, embora demências, são às vezes potencialmente reversíveis, como a depressão severa, o alcoolismo, o hipotireoidismo ou a hidrocefalia. Em muitas ocasiões, o comprometimento vascular secundário à aterosclerose pode constituir um fator determinante ou agravante das disfunções cognitivas dos idosos e/ou das demências.

AMNÉSIA BENIGNA DOS IDOSOS

Não se deve confundir a chamada síndrome amnésica benigna dos idosos com as demências. A síndrome amnésica benigna resulta provavelmente da diminuição relativa do número total de neurônios e/ou da menor velocidade do fluxo sanguíneo regional cerebral. Consiste em leves dis-

funções na evocação (recordação) de memórias, principalmente recentes (Izquierdo, 2002; Squire & Kandel, 2000; Mesulam, 2000). Frequentemente, os indivíduos não conseguem lembrar de algo ou de alguém durante horas, até que mais tarde a evocação aparece, muitas vezes de surpresa (no meio da noite, por exemplo).

Muitos pensam que talvez a causa principal desse quadro não seja tanto orgânica quanto devido a razões emocionais ou sentimentais vinculadas com a memória (Izquierdo, 2002). O idoso prefere lembrar-se dos tempos idos, como aqueles que Borges chamava “da felicidade”; tempos em que sua capacidade física e afetiva eram maiores e nos quais não padecia de artrite, insuficiências orgânicas, ou perdas de seres queridos, como são os que caracterizam a velhice.

A amnésia benigna aparece também em pessoas jovens ou de meia-idade submetidas a cansaço, estresse, ou simples “nervosismo”. Não é, portanto, característica da idade avançada, nem constitui um sinal de envelhecimento prematuro ou não. Suas causas devem ser procuradas na fisiologia normal da regulação das memórias pelos sistemas moduladores do cérebro (Izquierdo, 2002; Izquierdo et al., 2007; Izquierdo et al., s.d.)

INCIDÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A prevalência de demência em geral e da doença de Alzheimer em particular aumenta de forma significativa com a idade. A proporção da população que apresenta alterações cognitivas decorrentes da DA ou de outras doenças neurodegenerativas em países desenvolvidos parece ser de 30-40% na faixa etária acima de 80 anos (Izquierdo, 2002; Herrera Jr. et al., 2002).

Os custos, para a saúde pública, do cuidado de pacientes nessa situação não foram ainda rigorosamente estimados no Brasil, mas nos EUA, que possuem 4,5 milhões de

doentes, calcula-se um custo total de 174 mil dólares por paciente (Squire & Kandel, 2000; Herrera Jr. et al., 2002). Estima-se, também, que os custos diretos e indiretos para a economia americana decorrentes do cuidado com pacientes com a DA possam chegar a 100 bilhões de dólares por ano (Squire & Kandel, 2000; Herrera Jr. et al., 2002) nos EUA, um valor equivalente ao PIB de muitos países médios.

Em estudo epidemiológico brasileiro na cidade de Catanduva (SP), em que foram avaliados 1.656 indivíduos com idades acima de 64 anos, demência foi diagnosticada em 118 idosos, correspondendo a uma prevalência de 7,1% (Herrera Jr. et al., 2002). Na faixa etária de 85 anos ou mais, foi diagnosticada demência em 38,9% dos indivíduos. A DA foi a principal causa de demência, responsável por 55,1% dos casos. A prevalência de demência aumentou com a idade e foi maior nas mulheres, além de correlacionar-se inversamente com a escolaridade (3,5% entre pessoas com escolaridade igual ou superior a 8 anos e 12,2% entre os analfabetos). Embora os dados epidemiológicos disponíveis a respeito da demência no Brasil ainda sejam muito escassos, estima-se que tenhamos, na população brasileira, cerca de 800 mil idosos (> 64 anos) com demência em 2005, dos quais 450 mil com DA.

BASES MOLECULARES, CELULARES E ESTRUTURAIS DOS DANOS COGNITIVOS QUE SE OBSERVAM NA IDADE AVANÇADA E NA DOENÇA DE ALZHEIMER

As bases bioquímicas e celulares dos sintomas cognitivos e comportamentais da queda da memória observada com a idade avançada e na DA têm recebido grande atenção na literatura científica mundial e, embora não estejam completamente eluci-

dadas, proporcionam um ponto de partida para a compreensão das modificações que aparecem durante o envelhecimento normal e patológico.

Definir como as alterações neuroquímicas observadas em modelos animais geneticamente modificados alteram o comportamento e a capacidade cognitiva é uma das principais metas para revelar novos alvos terapêuticos para o tratamento de doenças. Além disso, determinar processos bioquímicos e moleculares envolvidos com aprendizado e com as diferentes etapas (aquisição, consolidação, evocação, extinção) e formas (curta e longa duração, declarativa e não-declarativa) de memória em modelos animais de envelhecimento ou modelos relevantes para a DA é de extrema importância para o desenvolvimento de novos fármacos e para o tratamento de alterações bioquímicas que influenciam na patogenia dessa doença.

A importante revista *Nature Medicine* destacou como um dos principais avanços no estudo da DA nos últimos anos o desenvolvimento de camundongos geneticamente modificados que reproduzem alterações patológicas dessa doença (Izquierdo et al., s.d.). Alguns desses modelos baseiam-se na chamada hipótese colinérgica da DA, segundo a qual a falha de mecanismos colinérgicos no lobo temporal e outras regiões do cérebro são a base da doença (*Nature Medicine*, 2006; Wong et al., 2002). As fibras colinérgicas têm origem em núcleos localizados no prosencéfalo basal, especialmente o núcleo basal de Meynert, que se projetam para extensas áreas corticais e para a formação hipocampal, esta última chave para a formação de memórias (Izquierdo et al., 2007). O déficit colinérgico está relacionado a alguns dos sintomas cognitivos que ocorrem na doença e constitui a base fisiopatológica para uma das duas modalidades de tratamento farmacológico atualmente disponível (Herrera Jr. et al., 2002; Wong et al 2002., Caccamo et al., 2006)

Linhagens de camundongos geneticamente modificados que reproduzem mutações detectadas em casos familiares de DA têm contribuído para o entendimento das





bases moleculares dessa doença (Wong et al., 2002; Bartus, 2000), e sugerem possibilidades terapêuticas (Bartus, 2000). Interessante é o fato de que drogas colinérgicas com ação sobre receptores de acetilcolina do tipo M1 reduzem as sintomatologias bioquímica (Caccamo et al., 2006) e comportamental (Bartus, 2000) de camundongos com alterações genéticas que perturbam a função colinérgica cerebral.

Nesse contexto, nós obtivemos sucesso no desenvolvimento de estratégias que permitem maior compreensão de mecanismos bioquímicos envolvidos no aprendizado e na memória em mamíferos (Bartus, 2000). Camundongos geneticamente modificados que expressam de maneira reduzida a proteína de transporte rápido da acetilcolina (VA-ChT) para o terminal colinérgico padecem de diversos transtornos cognitivos que se assemelham aos observados nos pacientes humanos com DA.

A compreensão dessas alterações é de fundamental importância para a elucidação de mecanismos e alterações patológicas similares em humanos idosos, propensos ao desenvolvimento de DA (Prado et al., 2006), levando à diminuição tanto dos déficits cognitivos quanto das alterações patológicas. Do ponto de vista da identificação dos mecanismos de disfunção neuronal responsáveis pela perda de memória nas fases iniciais da DA, evidências recentes têm indicado que os principais “vilões” são pequenos agregados chamados de “oligômeros”, de um peptídeo conhecido como β -amilóide (Ferreira, Vieira & De Felice, 2007), que é produzido no cérebro a partir da quebra de uma proteína precursora chamada APP (do inglês, *amyloid precursor protein*). Em condições normais, o peptídeo β -amilóide não é tóxico para os neurônios, mas os agregados que se acumulam de forma elevada no cérebro dos pacientes DA são potentemente neurotóxicos. Um dos efeitos dos oligômeros de β -amilóide, que descobrimos recentemente, é a ativação descontrolada de um tipo especialmente importante de receptor presente na membrana dos neurônios, os receptores NMDA (De Felice et al., 2007). Receptores NMDA

desempenham papel essencial na plasticidade das sinapses, que está intimamente relacionada aos processos de formação de memória. Assim, esses achados podem ser de interesse para entendermos como se dá a perda de função que resulta na incapacidade de formar novas memórias na DA. É interessante também notar que a diminuição da formação e acúmulo cerebral do peptídeo β -amilóide permite recuperação cognitiva em camundongos geneticamente modificados (Wong et al., 2002; Caccamo et al., 2006; Prado et al., 2006).

COGNIÇÃO NORMAL E PATOLÓGICA NO IDOSO

As demências são doenças com déficit cognitivo pronunciado e progressivo cuja incidência é maior nos idosos. Mas isso não quer dizer que, ao atingirmos certa idade, vivemos num estado pré-patológico que acaba na DA ou em outra forma de demência. Da mesma forma, ser criança não é um estado pré-patológico para a varicela ou a catapora. Simplesmente, nos idosos, uma série de razões (a principal das quais, que se saiba até hoje, a diminuição do número de neurônios e de sinapses que ocorre ao longo dos anos) reduz o limiar da aparição de um quadro demencial secundário a algum fator patológico determinado. Porém, na imensa maioria dos casos, esse quadro demencial não se manifesta, e os indivíduos envelhecem de maneira “suave”, sem comprometimentos cognitivos dignos de tratamento. Mas o mesmo costuma não ter conseqüências funcionais, e os indivíduos conseguem se desempenhar na vida de maneira normal ou pelo menos bastante normal.

No caso dos quadros demenciais secundários à aterosclerose (outrora tidos como os principais e os mais prevalentes), à infecção por príon patológico (doença de Creutzfeld-Jakob), ao alcoolismo, a diversas alterações do metabolismo lipídeo (doença de Pick), etc., o fator patológico

é conhecido. Na DA, entretanto, as bases da patogênese ainda não são bem conhecidas. Sabemos bastante sobre suas bases moleculares e sobre as regiões afetadas – o hipocampo e o córtex entorrinal em primeiro lugar, que são as áreas principais mas não as únicas da cognição (Caixeta, 2007; Izquierdo et al., 2007; Bottino, Laks & Blay, 2007) –, mas não sabemos as causas íntimas que levam às alterações da função colinérgica nem à formação das placas amilóides e dos emaranhados fibrilares característicos da doença. Só sabemos que tais placas e emaranhados ocorrem numa baixa proporção em humanos (assim como em outros primatas e em cachorros) idosos e que não são acompanhados de alteração cognitiva alguma. Qual o limiar para que essa alteração se manifeste – ou se é, de fato, uma questão de limiar – não sabemos. Muito menos porque algumas formas de DA (as mais precoces) têm uma origem familiar e outras formas da doença não.

CONCLUSÃO

Na imensa maioria dos casos, o envelhecimento não se acompanha de alterações cognitivas além de uma leve e geralmente intrascendente diminuição da capacidade de evocação, conhecida como “amnésia benigna do idoso”. Mas, numa minoria, que chega a atingir 30-40% do total da população de 85 ou mais anos, manifestam-se doenças degenerativas do sistema nervoso, chamadas de demências. Estas envolvem perda neuronal e perda de sinapses, seu início é insidioso, e se traduzem por uma perda da cognição, principalmente da memória, até níveis incapacitantes. A mais comum das demências é a doença de Alzheimer.

Há novos modelos animais para o estudo das bases fisiopatológicas e moleculares dessa doença, que oferecem esperanças para sua melhor compreensão e tratamento. Mas este último, por enquanto, é só paliativo, e consiste numa modesta melhora da capaci-

dade de fazer ou recordar memórias através do uso de drogas anticolinesterásicas ou de bloqueadores de receptores NMDA. Outras

que foram tentadas, até agora, não tiveram muito sucesso (Izquierdo, 2002; Bottino, Laks & Blay, 2007).

BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV*. 4th ed., Washington, DC, 1994.
- BARTUS, R. T. "On Neurodegenerative Diseases, Models, and Treatment Strategies: Lessons Learned and Lessons Forgotten a Generation Following the Cholinergic Hypothesis", in *Exp. Neurol.*, 163(2), Jun. 2000, pp. 495-529.
- BOTTINO, C. M. C.; LAKS, J.; BLAY, S. L. *Demência e Transtornos Cognitivos em Idosos*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2007.
- CACCAMO, A.; ODDO, S.; BILLINGS, L. M.; GREEN, K. N.; MARTINEZ-CORIA, H.; FISHER, A.; LAFERLA, F. M. "M1 Receptors Play a Central Role in Modulating AD-like Pathology in Transgenic Mice", in *Neuron.*, 2;49(5), Mar. 2006, pp. 671-82.
- CAIXETA, L. *Demência. Abordagem Multidisciplinar*. Rio de Janeiro, Atheneu, 2007.
- CHAIMOWICZ, F. *Os Idosos Brasileiros no Século XXI: Demografia, Saúde e Sociedade*. Belo Horizonte, Postgraduate, 1998.
- DE FELICE, F. G.; LAMBERT, M. P.; VIOLA, K.; VELASCO, P. T.; FERNANDEZ, S. J.; FERREIRA, S. T.; KLEIN, W. L. "A Oligomers Induce Neuronal Oxidative Stress Through an NMDA Receptor-dependent Mechanism that Is Blocked by the Alzheimer's Drug Memantine", in *J. Biol. Chem.* 282, s.d., pp. 11.590-601.
- FERREIRA, S. T.; VIEIRA, M. N. N.; DE FELICE, F. G. "Soluble Protein Oligomers as Emerging Toxins in Amyloid Diseases", in *IUBMB Life* 59, 2007, pp. 332-45.
- HERRERA JR., E.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A. S. B.; NITRINI, R. "Epidemiological Survey of Dementia in a Community-dwelling Brazilian Population", in *Alz. Dis. Assoc. Disord.*, 16, pp. 103-8, 2002.
- IZQUIERDO, I. *Memória*. ArtMed, 2002.
- IZQUIERDO, I.; BEVILAQUA, L. R. M.; ROSSATO, J. I.; BONINI, J. S.; MEDINA, J. H.; CAMMAROTA, M. "Different Molecular Cascades in Different Sites of the Brain Control Memory Consolidation", in *Trends in Neurosciences*, 29, s.d., pp. 496-505.
- IZQUIERDO, I.; IZQUIERDO, L. A.; VIANNA, M. R.; CAMMAROTA, M. "Neurobiologia da Memória", in L. Caixeta. *Demência. Abordagem Multidisciplinar*. São Paulo, Atheneu, pp. 31-44, 2007.
- MESULAM, M.-M. "Aging, Alzheimer's Disease, and Dementia: Clinical and Neurobiological Perspectives", in M.-M. Mesulam (ed.). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2^a ed. Oxford, Oxford University Press, pp. 439-522, 2000.
- NATURE MEDICINE. "Focus on Alzheimer", in *Nature Medicine*, 12, 2006.
- PRADO, V.; MARTINS-SILVA, C.; LIMA, C. F.; BARROS, D. M.; AMARAL, E.; RAMSEY, A. J.; SOTNIKOVA, T. D.; RAMIREZ, M. R.; KIM, H. G.; ROSSATO, J. I.; KOENEN, J.; QUAN, H.; COTA, H.; MORAES, H. F.; GOMEZ, M. V.; GUATIMOSIM, C.; WETSEL, W. C.; KUSHMERICK, C.; PEREIRA, G. S.; GAINETDINOV, R. R.; IZQUIERDO, I.; CARON, M. G.; PRADO, M. A. "Mice Deficient for the Vesicular Acetylcholine Transporter Are Myasthenic and Have Deficits in Object and Social Recognition", in *Neuron.*, 51, 2006, pp 601-12.
- SQUIRE, L. R. & KANDEL, E. R. *Memory: From Mind to Molecules*. New York, W. H. Freeman, 2000.
- WONG, P. C.; CAI, H.; BORCHELT, D. R.; PRICE, D. L. "Genetically Engineered Mouse Models of Neurodegenerative Diseases", in *Nat. Neurosci.* 5(7), Jul. 2002, pp. 633-9.